UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

Section médecine

ANNÉE 1971 **N° 33**

POLYARTHRITE ET AGAMMAGLOBULINÉMIE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

THÈSE

pour le doctorat en médecine

présentée et soutenue publiquement en février 1971

par

Maurice PAGÈS

Membres du jury

M.M. R. RUFFIÉ — *Président*

G. BROUSSY
J. BROUSSY
A. FOURNIÉ — *Assesseurs*

P. ROCHICCIOLI — *Suppléant*

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

Section médecine

ANNÉE 1971 **N° 33**

POLYARTHRITE ET AGAMMAGLOBULINÉMIE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

THÈSE

pour le doctorat en médecine

présentée et soutenue publiquement en février 1971

par

Maurice PAGÈS

Membres du jury

M.M. R. RUFFIÉ — *Président*

G. BROUSSY
J. BROUSSY
A. FOURNIÉ — *Assesseurs*

P. ROCHICCIOLI — *Suppléant*

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, route de Narbonne

31 - TOULOUSE

Tableau du Personnel

Unités Médicales

Président de l'Université : Monsieur LARENG
1er Vice-Président : : Monsieur MATHIS
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur MONNIER TOULOUSE-PURPAN
Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : Monsieur ENJALBERT TOULOUSE-RANGUEIL

Doyens honoraires : MM. LAZORTHES, CORSE, CALVET, BRUSTIER

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM.	DARDENNE
Clinique médicale sud		GADRAT
Clinique Chirurgicale		FICAT
Clinique chirurgicale A et Gynécologie		POULHES
Clinique chirurgicale B et du Cancer		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires		LHEZ
Clinique des maladies infectieuses		ARMENGAUD M.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL
Clinique médicale de la première enfance		BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie		LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique		GERAUD
Clinique obstétricale		PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT
Clinique ophtalmologique		N.....
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale		CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie		DELAUDE
Clinique rhumatologique		RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale		MONROZIES
Anatomie		BASTIDE
Anatomie pathologique		FABRE J.
Anesthésie et réanimation		LARENG L.
Bactériologie et Virologie	Mme	ENJALBERT
Biophysique médicale A		AUVERGNAT
Biophysique médicale B		BRU
Chimie biologique		VALDIGUIE P.
Electro radiologie		MARQUES
Embryologie générale		BROUSSY J.
Hématologie		RUFFIE J.
Histologie		BIMES
Cardiologie clinique et expérimentale		N.....
Hygiène et médecine sociale		MONNIER
Immunologie		DUCOS
Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES
Pathologie chirurgicale	MM.	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale		SANDRAIL
Pathologie médicale		RIBAUT
Physiologie		LAPORTE Y.
Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
Sémiologie et clinique médicale.		LAPORTE J.
Thérapeutique		DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	MM.	GUILHEM
Anatomie pathologique		BOUISSOU
Biochimie médicale		DOUSTE-BLAZY
Histologie et Embryologie		PLANEL
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX
Pathologie médicale		BOULARD
Physiologie		MONTASTRUC
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANAY
Pneumo-phtisiologie		MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	MM.	FABRE J.
Bactériologie, parasitologie, virologie	Mme	LARENG M.B.
Biochimie médicale		VALDIGUIE P.
Chirurgie générale		GEDEON
Chirurgie générale		SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire		ESCHAPASSE
Electro-radiologie		PONS
Electro-radiologie		ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
Ophtalmologie		DEODATI
Pédiatrie		DALOUS
Neuro-chirurgie		ESPAGNO J.
Médecine générale et thérapeutique		SUC
Pédiatrie		REGNIER
Médecine générale		RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM.	ESTRADE
Médecine générale et thérapeutique		BES
Pathologie expérimentale		GLEIZES
Médecine générale		ARLET J.
Dermatologie, Vénéréologie		DUPRE
Thérapeutique		DENARD
Physiologie		GERAL J.P.
Cardiologie		BOUNHOURE
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et hydrol.		SALVADOR M.
Radiologie		COMBES P.
Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.L.
Pédiatrie génétique médicale		ROCHICCIOLI
Chirurgie générale		ESCAT J.
" "		COSTAGLIOLA
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive		UTHEZA G.
Urologie		PONTONNIER F.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUP
Biophysique		GUIRAUD R.
Physiologie		PAGES B.
Parasitologie		LARROUY
Immunologie, Hématologie, Maladies du sang		BIERME R.
Anatomie et organogénèse		JUSKIEWENSKI
Médecine Interne		FEDOU R.
Médecine Générale		RASCOL

AGREGES

Médecine générale	MM.	CALAZEL
Médecine générale		LE TALLEC
Chirurgie générale		GAUBERT
Médecine légale		GREZES-RUEFF
Neurologie et Psychiatrie		GAYRAL
Ophtalmologie		BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM.	SOUQUET
Pathologie chirurgicale		DIEULAFE
Obstétrique		ESPAGNO G.

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	MM.	LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie	MM.	N.....
Chimie analytique		PITET
Toxicologie, Hygiène Industrielle et Hydrologie		BOURBON
Chimie pharmaceutique		BLANC
Microbiologie		BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique et matière médicale		STANISLAS
Physiologie, zoologie et parasitologie pharmaceutique		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	MM.	COUTURIER
Sciences naturelles	Mme	CAUJOLLE
Toxicologie		BROUSSY G.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	MM.	BERTRAND
Zoologie		GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme	LASCOMBES
Microbiologie	MM.	MICHEL G.
Pharmacodynamie		CROS J.
Physiologie		DUMAS J.C.
Pharmacie galénique		ROUFFIAC R.
Chimie biologique		SOULA G.
Toxicologie		MALBOSC R.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 mai 1891).

UNIV. LEIDEN BIBL.

A mon Père

A ma Mère

A ma Famille

A mes Amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur RUFFIE

Professeur de la Clinique Rhumatologique

Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Que ce travail soit le témoignage de notre respectueuse admiration.

A notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur G. BROUSSY

Professeur de Toxicologie

Nous vous remercions très respectueusement d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur J. BROUSSY

Professeur d'Embryologie Générale

Nous sommes heureux de vous exprimer nos remerciements.

Nous nous souviendrons toujours de votre enseignement.

Monsieur le Professeur A. FOURNIE

Maître de Conférence Agrégé à la Faculté

Nous vous remercions d'avoir accepté d'être parmi nos juges.

Nous vous prions de croire à notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur P. ROCHICCIOLI

Maître de Conférence Agrégé à la Faculté

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre Juge.

A ceux qui ont aidé à la réalisation de ce travail et plus particulièrement à :

Monsieur le Docteur L. MOUTON
Chef du Service de Neurologie de l'Hôpital de Pau

Qui a bien voulu nous confier cette observation.

Que cette étude soit le témoignage de nos remerciements.

Monsieur le Docteur H. AMIGUES
Chef de Clinique de Rhumatologie

Qui a éclairé notre travail de ses conseils.

Veuillez trouver ici notre reconnaissance.

SOMMAIRE

INTRODUCTION :

OBSERVATION CLINIQUE :

- syndrome articulaire.
- agammaglobulinémie.

DISCUSSION DU CAS :

- Quand peut-on parler d'agammaglobulinémie ?
    1. - les gammaglobulines,
    2. - les déficits immunitaires.
- Peut-on parler de Polyarthrites agammaglobulinémiques ?
    1. - données cliniques, biologiques,
    2. - classement parmi les rhumatismes inflammatoires.
- Conclusion et incidence thérapeutique.

INCIDENCE SUR LA CONCEPTION ETIOPATHOGENIQUE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE :

1.- Pathogénie admise à l'heure actuelle

2.- Comment la notion de polyarthrite rhumatoïde agammaglobulinémique peut-elle être intégrée ?

INTRODUCTION

L'observation que nous présentons, associe chez un homme jeune des manifestations articulaires de type inflammatoire et une agammaglobulinémie.

Elle nous a donné l'occasion de revoir dans la littérature les données concernant :

- les gammaglobulines .
- les déficits de l'immunité humorale, et leur place dans les syndromes de déficit immunitaire.
- les manifestations articulaires qui accompagnent fréquemment ces perturbations des défenses immunitaires.
- l'interprétation de ces "polyarthrites" agammaglobulinémiques vis-à-vis de la conception actuelle de la polyarthrite rhumatoïde.

Tel est le plan que nous suivrons au cours de cette étude.

CHAPITRE I

OBSERVATION CLINIQUE

Le 13 janvier 1969, Monsieur B... Jean, âgé de 25 ans, est hospitalisé dans le service de neurologie de l'hôpital de PAU, pour un délire.

Ce malade présente un délire érotique et mystique qui va disparaître sous neuroleptiques.

Mais l'attention est attirée chez lui par l'association d'un rhumatisme inflammatoire et d'une agammaglobulinémie.

1. - LE SYNDROME RHUMATISMAL :

A son entrée dans le service on note :

a) - une carpite bi-latérale se traduisant par :
- une limitation des mouvements,
- une déformation en flexion,
- des signes inflammatoires avec une chaleur locale, et une légère fluxion.

b) - une limitation douloureuse des mouvements au niveau des hanches.

La radiographie montre un pincement articulaire généralisé des articulations radio-carpiennes, et des coxo fémorales avec déminéralisation périarticulaire.

Bref, des lésions évoquant cliniquement et radiologiquement leur origine inflammatoire.

Des investigations biologiques vont être pratiquées :

- réaction de Waaler - Rose et Test au Latex : négatifs
- liquide céphalo-rachidien : normal.
- vitesse de sédimentation :
  3 mm à la première heure
  10 mm à la deuxième "

  Ce résultat est le premier point surprenant chez un malade présentant des phénomènes d'allure inflammatoire.

L'interrogatoire révèle que la première atteinte articulaire a eu lieu en 1962.

Il s'agissait d'une atteinte carpienne bilatérale et également de douleurs avec des signes inflammatoires modérés au niveau des genoux.

Ces phénomènes ont été fugaces, ne durant que quelques jours. La douleur était maximum au cours de la nuit, et diminuait le jour.

D'autres poussées sont survenues au cours des années, pas très fréquentes, intéressant toujours les carpes, et également les hanches.

Le malade va effectuer deux cures thermales à Lamalou-les-Bains. En 1968, il présente une impotence telle qu'il sera obligé d'arrêter le travail.

2. - L'AGAMMAGLOBULINEMIE :

a) - A l'entrée on remarque que ce malade présente une infection pulmonaire aigüe. L'examen met en évidence une hyperthermie à 38°, une expectoration mucco-purulente d'abondance moyenne, des râles bronchiques au niveau de la base droite.

La radiographie pulmonaire montre un processus congestif diffus à drainage hilaire. Des deux

côtés, existent des images hilifuges basales et à droites, apico-axillaire.

La formule numération sanguine témoigne d'un procéssus infectieux.

- globules rouges : 4.980.000
- globules blancs : 23.200
- polynucléaires neutrophiles : 93 %
- lymphocytes : 7 %

Il faut de nouveau remarquer que la vitesse de sédimentation ne concorde pas avec le tableau clinique et biologique.

Sous traitement antibiotique il y aura guérison, ce qui confirme l'origine bactérienne ; il ne nous a pas été possible d'isoler un germe.

b) - L'examen clinique va d'ailleurs mettre en évidence d'autres anomalies.

- une splénomégalie importante débordant le rebord costal de trois travers de doigts, sans hépatomégalie.

- des adénopathies multiples de taille variable dans les creux axillaires et dans les aines.

c) - Le problème qui se pose alors est d'éliminer une hémopathie mais :

- le myelogramme est normal, on remarque toutefois l'absence totale de plasmocytes.

- l'électrophorèse va apporter le diagnostic :

protides	60g%		
albumines	79 % ou	4,74 g % - normale :	62 %
alpha 1	2 %	0,12 g %	4 %
alpha 2	10 %	0,60 g %	7,2 %
béta	8 %	0,48 g %	10,7 %
gamma	1 %	0,06 g %	16,1 %

On constate donc une augmentation de la sero-albumine au dépens des globulines, et principalement des gammaglobulines, qui sont effondrées.

- l'immunoélectrophorèse pratiquée par le laboratoire C. E. R. B. A. montre que le déficit porte essentiellement sur les gamma A et gamma G globulines.

Il existe une diminution moins importante des gamma M. Les gammaglobulines D et

E n'ont malheureusement pas été explorées.

- Signalons en outre, qu'une épreuve de séroneutralisation quantitative des virus poliomyélitiques montre que le sujet possède des anticorps, mais à un taux très bas, incapable d'assurer la défense de l'organisme.

  Cela prouve que le sujet, au contact de l'antigène, n'a pu élaborer des anticorps en quantité normale.

d) - D'ailleurs les antécédents confirment le diagnostic d'agammaglobulinémie.

Dès sa première enfance, ce malade a présenté des infections à répétition au niveau des poumons, des voies aériennes supérieures et des voies urinaires.

Nous n'avons pas pu retrouver le dossier d'une hospitalisation à l'hôpital Xavier Arnozan à Bordeaux,motivée par un abcès au poumon. La radiographie montrait une pachypleurite diaphragmatique droite remontant vers la région axillaire.

Une enquête familiale est entreprise, mais, est limitée par le milieu assez fruste du malade. Il a six soeurs en bonne santé, et on ne retrouve pas d'histoire clinique identique parmi les autres membres de la famille.

CHAPITRE II

DISCUSSION DU CAS

LES IMMUNOGLOBULINES

CLASSIFICATION DES IMMUNOGLOBULINES :

Nomenclature internationale	ancienne
IgG ou Gamma G.	Gamma 2 ; Gamma 6 ; Gamma 6S ; Gamma 7S Gamma SS.
IgA ou Gamma A.	Béta 2 A ; Gamma 1A
IgM ou Gamma M.	Béta 2 M ; Gamma 1 M Gamma 19 S.
IgD ou Gamma D.	Gamma IJ
IgE ou Gamma E.(IgND)	

On peut rattacher aux gammaglobulines les protéïnes de Bences Jones qui se retrouvent en quantité infime à l'état physiologique chez tous les sujets. Ces protéïnes de Bences Jones sont en effet composées

de chaînes légères, qui, nous allons le voir, entrent dans la structure des gammaglobulines.

STRUCTURES	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
- Poids moléculaire	150.000	160.000	750.000	160.000	?
- Constante de sédimentation	6,6s	7s(9,11 et 13)	19s(25,5 et 35)	7s	8s
- Teneur en glucides	2,6%	10,6%	9,8%	?	?
- Antigenes chaînes H	γ	α	μ	δ	?
- Antigenes chaînes L	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	κ ou λ	?
- Antigenes Gm	+	o	o	o	?
- Antigenes Inv	+	+	+	+	?

FONCTION	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
- Réagit avec les facteurs rhumatoïdes	+	o	o	?	?
- Activité rhumatoïde (anti globulinemique γG)	+	+	++	?	?
- Transfert placentaire actif	+	o	o	?	?
- Fixation du complément	+	o	+	?	?
- Sensibilisation à la peau du cobaye	+	o	o	o	o
- Sensibilisation à la peau de l'homme	o	o	o	o	+
- Activité anticorps	+	+	+	?	+

FONCTION	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
- Concentration dans le sérum (g/100ml)	1	0,1	0,075	0,03	/
- Mobilité électrophoretique a ph 8 (en cm/volt/seconde 10^{-5})	1(0,5 à 2,8)	2,2(1,2 à 3,6)	1,8(0,8 à 2,9)	rapide	/
- Solubilité à basse force ionique	Pseudoglobs + Euglobs	Pseudoglobs	Euglob		
- Synthèse (mg/kg/24h)	42	10,1	7	0,396	/
- Pourcentage du pool total en situation intravasculaire	44%	40%	82%	73%	/
- Fraction du pool catabolisé	0,068	0,24	0,18	0,40	/
- Demi-vie (en jours)	20	7	5,1	2,8	/

LA STRUCTURE DES GAMMAGLOBULINES

Nous allons exposer de façon détaillée la structure des immunoglobulines G ; les immunoglobulines des autres classes ont une structure comparable.

1. - STRUCTURE CHIMIQUE : (schéma n°1 - schéma n°2)

La molécule d'IgG est constituée par quatre chaînes polypeptidiques :

- deux chaînes légères ou chaînes L (light) ayant un poids moléculaire de 22.500.
- deux chaînes lourdes ou chaînes H (heavy) ayant un poids moléculaire de 55.000.

Il faut noter qu'on obtient des molécules de poids moléculaires différents du fait de polymérisations, qui entraînent une hétérogénéité moléculaire.

Les chaînes légères et les chaînes lourdes sont constituées de deux parties, une partie qui est commune à toutes les gammaglobulines, et une partie qui diffère en fonction des spécificités immunologiques.

La chaîne légère est formée de 214 acides

aminés. Chaque chaîne légère est liée à la chaîne lourde par un pont disulfuré, tandis que les chaînes lourdes sont liées entre-elle par un à trois ponts disulfurés.

En fractionnant par la papaine on obtient un fragment Fc qui est constitué par la moitié des deux chaînes lourdes. L'autre moitié des chaînes lourdes reste liée à la chaîne légère et constitue le fragment Fab.

La partie de la chaîne lourde contenue dans ce fragment Fab est nommée fragment Fd.

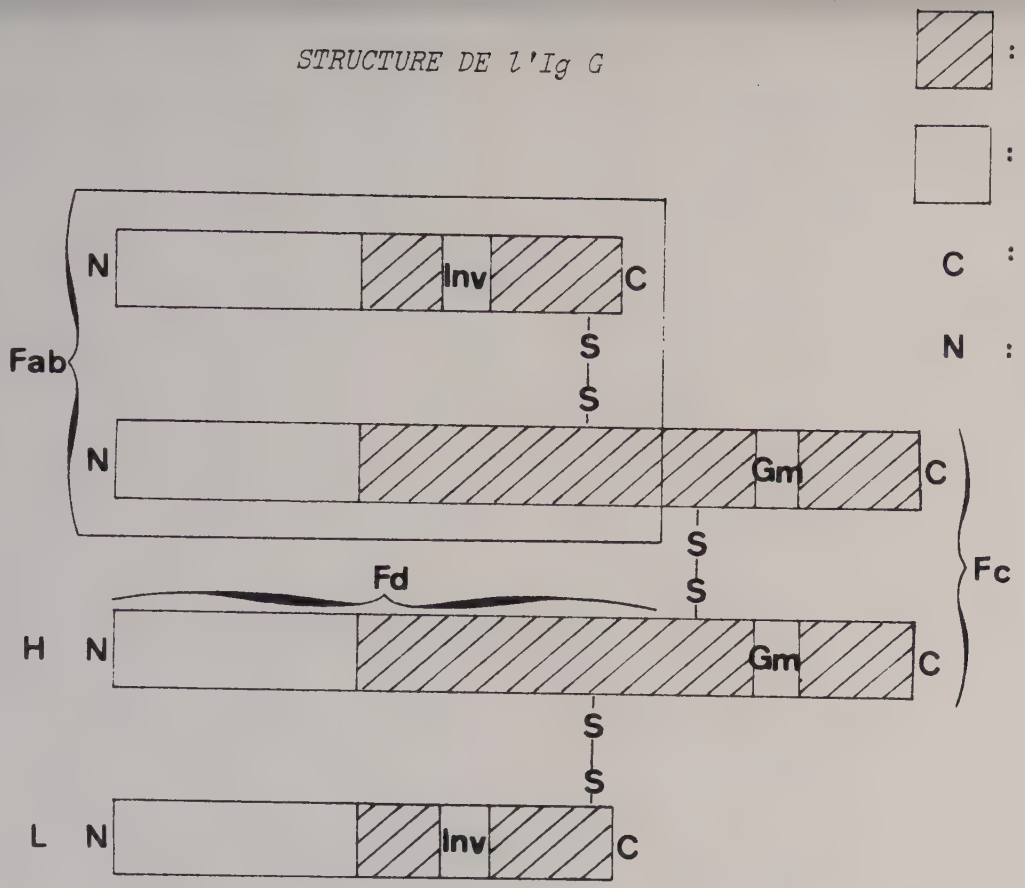
2. - STRUCTURE ANTIGENIQUE :

L'activité anticorps est assurée par deux sites de combinaisons antigéniques situés sur le fragment Fab. Chacun des fragment Fab est capable de se lier isolément à l'antigène correspondant, mais il y a potentialisation par la réunion des deux.

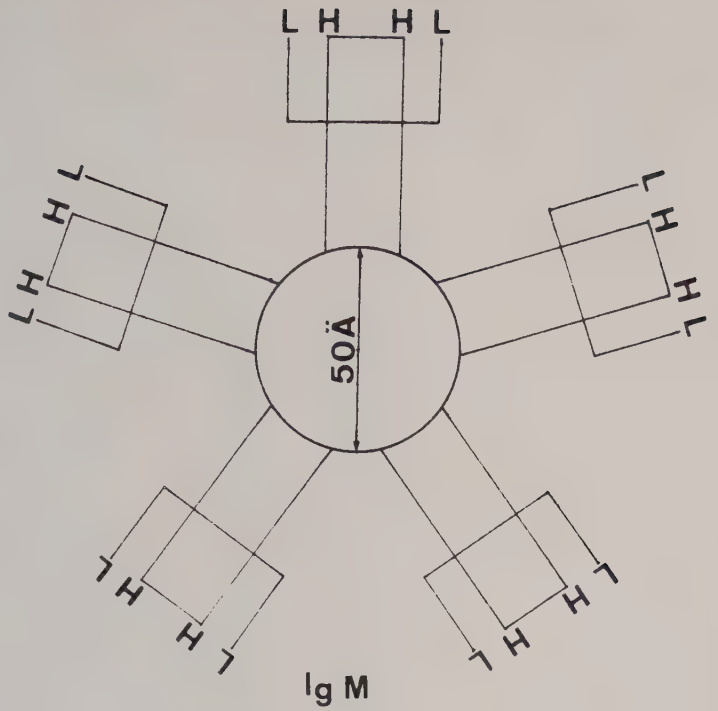
Le fragment Fc comporte diverses propriétés dont les principales sont :

- fixation du complément,
- réaction avec les facteurs rhumatoïdes.

STRUCTURE DE l'Ig G



SCHEMA N° 1



SCHEMA N° 2

d'après *SVEHARY*
MILLS
METZGER

Les chaînes lourdes des IgG sont différentes antigéniquement des chaînes légères.

Il y a des groupes antigéniques sur les chaînes lourdes d'IgG qui n'existent pas sur les autres immunoglobulines. On comprend ainsi que les immunoglobulines G pourront facilement se comporter dans l'organisme comme de véritables antigènes et induire la formation d'anticorps anti IgG.

Les constituants spécifiques de chaque chaînes lourdes d'IgG, IgA, IgM, et IgD sont γ, α, μ, δ.

Pour les IgG il existe des sous-groupes γ_1, γ_2, γ_3, γ_4

Les chaînes légères comportent deux constituants spécifiques $\varkappa$ et λ . On ne trouve jamais les deux types de chaînes légères dans la même molécule.

Si on considère les gammaglobulines G on ne pourra donc avoir que deux molécules possibles : $\gamma_2 \varkappa_2$ et $\gamma_2 \lambda_2$.

A l'intérieur de cette structure les variations sont possibles suivant que la chaîne lourde γ

sera du type γ_1, γ_2, γ_3, γ_4

3. - CARACTERISTIQUE GENETIQUE :

Les groupes Gm sont des antigènes génétiquement contrôlés et caractérisent les chaînes γ des IgG.

Un groupe Gm est exprimé dans une sous-classe déterminée. Il n'y a pas de groupes génétiques décrits pour α, μ et δ.

Le facteur Inv génétiquement déterminé également se trouve uniquement sur les chaînes légères de type κ des immunoglobulines.

Il n'y a pas de facteurs équivalents connus pour les chaînes légères de type λ.

EQUILIBRE BIODYNAMIQUE DES IMMUNOGLOBULINES

1. - LIEU DE FORMATION

a)- Organes de formation :

La synthèse des gammaglobulines se fait dans les organes lymphoïdes : râte et ganglions. L'irradiation de ces organes entraîne une disparition des immunoglobulines. En culture de tissu, des cellules ganglionnaires ont pu fournir des anticorps.

Il semble qu'il y ait chez l'homme deux systèmes immunitaires :

- système thymodépendant : si on pratique l'ablation du thymus chez le nouveau-né il n'y aura pas développement d'organes lymphoïdes. Cette ablation n'a pas de conséquence chez l'animal adulte.

  Si on irradie un animal adulte après thymectomie, il n'y a pas la régénération des organes lymphoïdes qui a normalement lieu si l'animal n'a pas été thymectomisé.

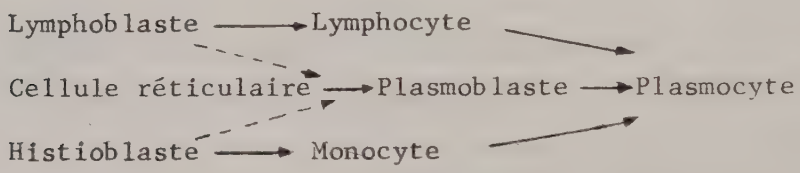
  Le thymus qui est formé de cellules épithéliales et de cellules lymphoïdes semble donc servir à coloniser l'organisme pendant la vie foetale et les premiers mois de la vie extra-utérine.

- système bursodépendant : ce système est l'équivalent de la bourse de Fabricius. Il semble être localisé au niveau des plaques de Peyer, bien que les larges résections faites pour atresie intestinale chez le nouveau-né, ne semblent pas avoir entraîner de défaillance immunitaire.

b) Cellules de formation :

Les plasmocytes sont les cellules immunitaires dont les capacités à former les immunoglobulines sont les mieux définies.

Le plasmocyte peut provenir de plusieurs lignée comme l'indique le schéma suivant :



La synthèse s'effectue également dans les cellules lymphocytaires voire réticulaires : si on injecte des cellules lymphocytaires à un animal préalablement irradié, celui-ci va se montrer à nouveau capable de fabriquer des anticorps.

2. - MODE DE SYNTHESE :

On a longtemps parlé d'une spécialisation cellulaire absolue pour produire une type structural d'immunoglobulines. Un seul type d'immunoglobuline est généralement retrouvé dans une cellule ; mais cela n'est pas une règle absolue et des cellules en nombre notable renferment plusieurs immunoglobulines.

De même la notion suivant laquelle un seul type de chaîne serait produit par cellule est également discutée.Dans la cellule coexisteraient des chaînes H et des chaînes L en des sites de synthèse distincts, et l'incorporation de sites marqués se fera suivant une cinétique différente.

La synthèse d'une molécule dure environ 5 minutes, la sécrétion commence 15 minutes après, et dure jusqu'à 3 heures de temps.

L'antigène ne vient pas modifier la globuline mais donner une information.

L'ADN détient l'information génétique, et commande la structure de la molécule. Ce message est transmis par l'ARN messager au lieu de formation des protéines. Le schéma général de la synthèse des protéines est valable pour les gammablobulines.

3. -REGULATION DE LA BIOGENESE DES GAMMAGLOBULINES :

a) - Contrôle génétique : Ce contrôle porte sur la structure de la gammaglobuline. Dans l'immunoglobuline il existe une portion fixe, correspondant à un certain nombre d'acides aminés dans un ordre déterminé. Cette fraction fixe semble être liée à une portion déterminée de matériel génétique représenté par l'ADN.

Le premier système de facteurs génétiquement déterminés supporté par les gammaglobulines à être découvert, fut le facteur Gm dont on a décrit actuellement une dizaine de sous-groupes. Puis on a isolé le système Inv. Le facteur Gm se trouve uniquement sur la chaîne γ des IgG, alors que le facteur Inv est présent dans toutes les immunoglobulines à chaînes légères χ.

Mais il y a également un contrôle génétique da la cinétique des immunoglobulines par gènes régulateurs. Ainsi la maladie de Bruton permet de supposer un gène sur le chromosome X.

b) - Contrôle de la spécificité de la réponse immunologique : plusieurs hypothèses ont voulu expliquer cette spécificité :

- Théorie du moule : l'antigène se fixerait au niveau de la cellule et induirait la formation d'immunoglobulines. Cette théorie est actuellement abandonnée.

- Théorie clonale ou sélective : il y aurait dans l'organisme des gammes de cellules capables de former tous les anticorps possibles. L'antigène entraînerait la multiplication et la

différenciation des clones cellulaires. Cette théorie permet de donner la notion de clones interdits au cours des maladies autoimmunes. Mais le grand nombre possible d'antigènes peut faire douter de sa réalité.

- Théorie inductive ou informative : l'antigène entraînerait des mutations somatiques, qui induiraient le polymorphisme structural de la partie variable.

c) - Contrôle quantitatif : Ce contrôle quantitatif semble être fait par le nombre de lignées de cellules immunologiquement compétentes.

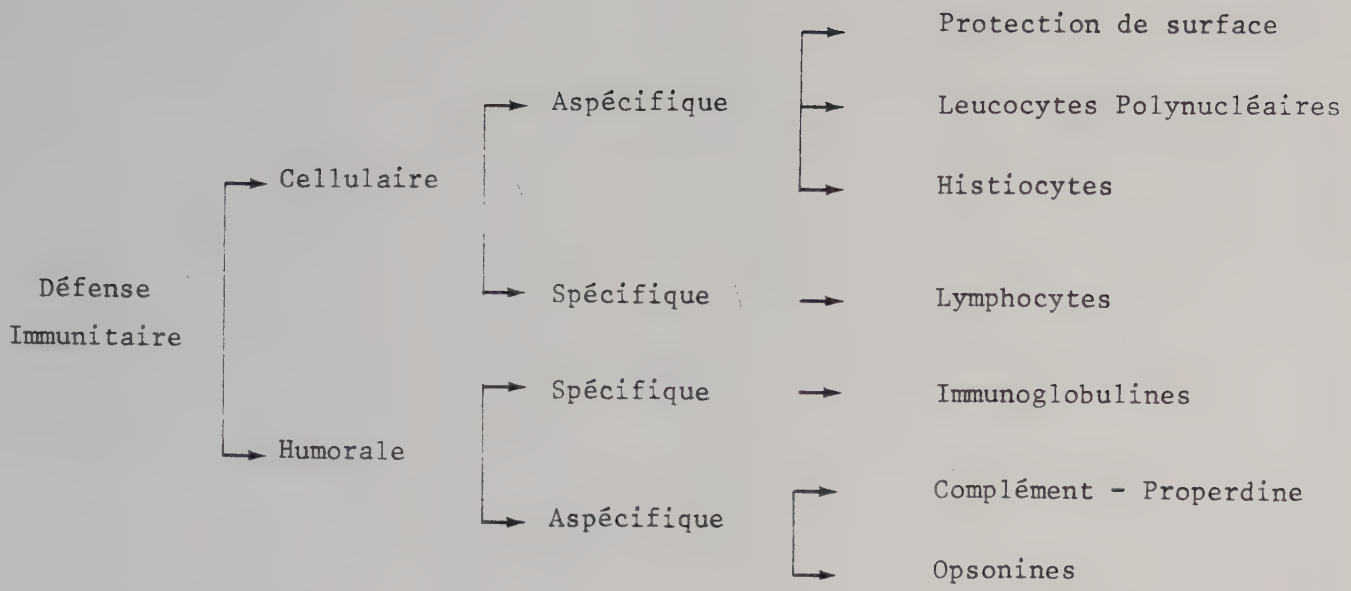
Mais il semble qu'il existe également une régulation de type "feed back". La déplétion protéique augmente la synthèse des gammaglobulines. Un tel mécanisme a été mis en évidence pour les IgG, mais semble également intervenir dans la synthèse des IgM. Au cours des syndromes cirrhotiques il y a augmentation des IgG et probablement des IgM. L'augmentation des IgG déprimerait le nombre de cellules productives par bloquage des déterminants antigéniques.

4. - CATABOLISME DES IMMUNOGLOBULINES :

Longtemps le rôle du foie est apparu comme primordial dans ce catabolisme comme dans celui de toutes les protéines circulantes.

Mais l'étude des enteropathies exsudatives a remis le problème en question. Il semble qu'à l'état normal une fraction importante des gammaglobulines (40 % pour certains auteurs) passe dans le tube digestif et y soit dégradé.

On note également une excrétion urinaire qui est extrèmement faible à l'état physiologique.


Défense Immunitaire
Cellulaire
Aspécifique
Protection de surface
Leucocytes Polynucléaires
Histiocytes
Spécifique
Lymphocytes
Humorale
Spécifique
Immunoglobulines
Aspécifique
Complément - Properdine
Opsonines

SCHEMA N° 3

LES DEFICITS IMMUNITAIRES

Nous n'envisagerons ici que l'étude des syndromes immunodéficitaires primitifs, mais il faut noter qu'il existe des hypogammaglobulinémies au cours des états carenciels (Kwashiorkor), de certains syndromes néphrotiques et des affections intestinales chroniques.

Les atteintes secondaires de l'immunité cellulaire sont le fait de toxi allergies médicamenteuses et de thérapeutiques cytostatiques et immunodépressives.

On voit également une atteinte immunitaire au cours des leucémies lymphoides, du myelome plasmocytaire diffus, et de la maladie d'Hodgkin.

Les maladies immunodéficitaires primitives sont d'individualisation récente, et il semble utile de rappeler par un schéma l'ensemble des mécanismes immunitaires. (schéma n° 3)

Ce schéma n'a d'ailleurs qu'une valeur didactique, car dans la réalité les processus de défen-

se sont intimement liés.

1. - CLASSIFICATION DES SYNDROMES IMMUNODEFICITAIRES :

a)- Maladies touchant l'immunité cellulaire thymo-lymphocytaire

- athymolymphoplasie :

déficit immunitaire total touchant le compartiment cellulaire et le compartiment humoral.

- alymphocytose pure :

atteinte de l'immunité lymphoïde thymodépendante, avec intégrité du tissu lymphoïde bursodépendant. Il n'y a pas d'immunité cellulaire, mais on trouve des plasmocytes et des immunoglobulines. Il y a peu ou pas d'anticorps.

- absence congénitale de thymus et de parathyroïdes :

déficit immunitaire portant sur l'immunité cellulaire thymodépendante. On trouve des immunoglobulines mais pas d'anticorps.

b)- Syndromes immunodéficitaires complexes:

- ataxie telangectasie :

c'est une maladie héréditaire transmise sur le mode récessif autosomique. Elle se caractérise par une atteinte complexe de l'immunité cellulaire avec diminution des immunoglobulines A. Le déficit immunitaire est plus quantitatif que qualitatif.

- syndrome de Wiskott Aldrich :

affection héréditaire récessive avec diminution des immunoglobulines G et absence d'anticorps. On connaît mal le type de déficit immunitaire.

c)- Maladies immunodéficitaires constitutionnelles :

- syndrome de Chediak Higashi :

cette maladie atteint l'activité phagocytaire des polynucléaires. Il s'agit d'une atteinte des lysosomes qui sont de tailles monstrueuses et dont les fonctions sont très perturbées.

- granulomatose septique :

maladie rare, dans laquelle on a pu mettre en évidence un défaut de l'activité bacté-

ricide des leucocytes.

- syndrome de Shwachmann :

  insuffisance pancréatique avec neutropénie et thrombopénie.

- neutropénie périodique chronique :

  maladie héréditaire caractérisée par une diminution cyclique du taux des globules blancs.

d)- Maladies touchant l'immunité humorale et le tissu plasmocytaire :

- hypogammaglobulinémie de la première enfance.

  il existe vers le 4ème mois de la vie, une hypogammaglobulinémie. Dans certains cas, elle peut se prolonger jusqu'à l'âge de 9 mois par un retard de maturation du système immunitaire.

- dysgammaglobulinémie :

  il s'agit de déficits dissociés en immunoglobulines, on en décrit trois types principaux suivant la globuline déficitaire.

Certains de ces déficits ne sont pas stables et peuvent se modifier avec l'évolution.

C'est dans ce chapitre que nous trouvons la maladie de Bruton, et l'agammaglobulinémie idiopathique acquise.

Ces deux maladies font l'objet d'une étude plus détaillée car, elles seules présentent des phénomènes articulaires au cours de leur évolution.

2.- LA MALADIE DE BRUTON :

Elle fut décrite par Bruton en 1952. Elle obéit aux lois de l'hérédité récessive liée au sexe, et ne frappe que les garçons (15,26).

On ne pourra parler de maladie de Bruton avant l'âge de 9 mois, car comme nous l'avons déjà dit, il peut exister jusqu'à cet âge une hypogammaglobulinémie transitoire.

Elle se caractérise par l'apparition entre 9 mois et 2 ans d'infections récidivantes.

Ces infections frappent le plus souvent les

sphères oto rhyno laryngologiques, pulmonaires ainsi que les méninges et le revêtement cutané. Les germes en cause sont le plus souvent banaux : pneumocoque, staphylocoque, streptocoque, mais parfois pyocyanique et meningocoque.

La tuberculose, les viroses et les mycoses ne sont pas plus fréquentes que chez la normale des enfants.

Il y a déplétion du tissu lymphoïde, on ne trouvera pas de splenomégalie ni d'adénopathies.

L'évolution sera favorable sous traitement substitutif par gammaglobulines.

Les complications évolutives sont la polyarthrite inflammatoire, les hépatites et la dermatomyosite.

Il s'agit donc de déficit de l'immunité humorale avec une absence d'immunoglobulines, don des anticorps. L'immunité cellulaire est par contre respectée, il y a une sensibilité retardée normale (candidine, tuberculine).

Le rejet des homogreffes est normal ou légèrement retardé. La transformation lymphocytaire est normale. Les leucocytes circulants sont normaux. Il y a une dépletion des centres germinatifs et des plasmocytes, par contre la structure du thymus est normale.

Si on étudie la famille (15) de ces malades, on s'aperçoit que les réactions destinées à mettre en évidence le facteur rhumatoïde ne sont pas plus souvent positives que chez le reste de la population.

3.- LES AGAMMAGLOBULINEMIES IDIOPATHIQUES ACQUISES :

Cette affection frappe des sujets des deux sexes, plus souvent des adultes que des enfants.

Le diagnostic sera soupçonné à la suite d'infections itératives des sphères oto rhyno laryngologiques, et pulmonaires.

Il faut noter dans les complications évolutives l'apparition d'une polyarthrite, de bronchectasies, et la fréquence particulière des syndromes coeliaques avec diarrhées et stéatorrhées.

L'examen clinique mettra fréquemment en évidence une splénomégalie et des adénopathies.

Dans 10 % des cas environ, un thymome s'associe à cette agammaglobulinémie. La tumeur thymique précède souvent de plusieurs années l'agammaglobulinémie.

Il s'agit d'un déficit de l'immunité humorale avec diminution des immunoglobulines qui est toutefois moins importante que dans la maladie de Bruton. Le taux des anticorps est diminué de façon parallèle à celui des immunoglobulines.

L'immunité cellulaire est intacte : réaction normale de sensibilité retardée, rejet des homogreffes dans un délai normal, transformation lymphoblastique possible.

Les leucocytes circulants sont normaux. Les centres germinatifs sont atrophiés ou peu développés, et on ne trouve pas de plasmocytes.

L'étude de la famille des ces malades apporte des renseignements importants qui permettent de supposer que cette forme dite acquise est en réalité d'origine congénitale.

L'étude sérologique montre que la survenue des facteurs rhumatoïdes chez les collateraux de ces

malades est beaucoup plus élevée que dans les familles normales.

On notera également dans ces familles un taux plus élevé d'hypergammaglobulinémie, de polyarthrites rhumatoïde, de lupus erythemateux, bref, de maladies dans lesquelles il semble exister un défaut de l'homeostasie immunitaire.

DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES POLYARTHRITES AU COURS DES AGAMMAGLOBULINEMIES

1.- AU COURS DE LA MALADIE DE BRUTON :

- Fréquence :- l'incidence globale des manifestations rhumatoïdes varie suivant les statistiques mais frappe par son importance (7,9). Elle va en effet de 15 à 40 %. Seuls les garçons sont touchés au cours de cette forme congénitale.

- Age de début : cet âge est variable ; les formes les plus précoces apparaissent vers l'âge de 2 ans, ce qui est dans la chronologie postérieur aux épisodes infectieux (37). Ces manifestations articulaires peuvent occasionnellement être les premiers symptômes (9,37).

- Clinique : la semeiologie paraît assez polymorphe.

  Seule une ou quelques articulations sont

touchées et en particulier les genoux ; parfois au contraire, on voit réaliser un véritable tableau de polyarthrite rhumatoïde avec ses atteintes distales et symétriques.

La poussée articulaire est toujours algique avec une fluxion qui pourra être d'intensité variable, le plus souvent apyretique.

Le devenir clinique est mal connu du fait de l'individualisation récente, mais on a décrit des cas très évolutifs et des cas n'ayant subi qu'une seule poussée en plusieurs années.

Les signes radiologiques sont inconstants ou du moins tardifs, sans aucune individualité particulière. Le plus souvent il s'agit d'un pincement des interlignes avec déminéralisation des extrémités osseuses juxta-articulaires.

- Biologie :
  - -. Vitesse de sédimentation : elle est paradoxalement normale (37), mais on a signalé dans deux cas une augmentation de cette vitesse (9).
  - -. Réaction de Waaler Rose et test au Latex : ces réactions sont négatives et ne per-

mettent pas la détection de facteurs rhumatoïdes (2,15,9,37,7,).

-. Liquide synovial : on a pu isoler dans le liquide synovial des doses infimes de gammaglobulines et une activité antigamma G globulinémique a pu être retrouvée dans certains cas (2). D'une façon générale ce liquide ne contient pas de ragocytes sauf dans un cas signalé par Rawson.
On a pu également isoler du complément dans le liquide synovial.

-. Synoviale :
différentes études ont permis de mettre en évidence une prolifération de la membrane synoviale. Cette prolifération intéressait les cellules mésotheliales et les lymphocytes.

Il n'y avait pas de plasmocytes. On a pu retrouver des immunoglobulines au niveau des cellules lymphocytaires.

-. Nodules rhumatoïdes :
dans certains observations cliniques (2), le malade présentait des nodules rhumatoïdes cutanées dont la structure histologique est identique à celle des nodules

observés au cours de la polyarthrite rhumatoïde et de certains lupus érythémateux disséminés. Ces nodules rhumatoïdes ne contenaient pas de plasmocytes sans aucune gammaglobuline à leur niveau ni d'anticorps anti-nucléaires (2).

2.- AU COURS DES FORMES ACQUISES D'AGAMMAGLOBULINEMIES :

- Fréquence : parmi les cas que nous avons retrouvé dans la littérature, la moitié environ des agammaglobulinémies acquises présentaient un tableau clinique et radiologique indistingable de celui de la polyarthrite rhumatoïde.

- Sexe : contrairement à la maladie de Bruton et à la forme commune de polyarthrite rhumatoïde, l'homme et la femme seront frappés de façon égale.

- Age de début : le début se fera de façon plus tardive. Nous avons retrouvé des cas chez l'adulte jeune mais également chez des personnes de 50 ans (7).

Le malade aura déjà pu présenter des infections itératives, ou bien le syndrome articulaire ouvrira l'histoire clinique.

- Clinique : le plus souvent il s'agit de formes atténuées mono ou oligo articulaires, avec douleur et fluxion discrètes. Ces formes évoluent par poussées, peu ou pas pyrétique, avec des rémissions de longue durée.

  Les articulations touchées sont extrêmement diverses. On note toutefois des localisations fréquentes carpes, coudes, genoux.

  Au point de vue radiologique, on retrouve comme dans la forme héréditaire une ébauche de pincement avec déminéralisation juxta - articulaire. Good et Rotstein ont toutefois rapporté deux cas avec des érosions cartilagineuses et osseuses.

- Biologie :
  - vitesse sédimentation : elle est le plus souvent normale, dans quelques cas on note une augmentation (7).
  - réaction de Waaler Rose et test au Latex : ces méthodes ne permettent pas de retrouver des facteurs rhumatoïdes dans le sérum de ces malades.
  - ce que nous avons dit sur le liquide synovial, la membrane synoviale et les nodules rhumatismaux au cours de la maladie de Bruton, est également valable pour ces formes acquises.

ESSAI DE CLASSEMENT PARMI LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

1.- SPONDYL ARTHRITE ANKYLOSANTE :

Il ne semble pas que les phénomènes articulaires au cours des agammaglobulinémies puissent être rattachés à la spondyl arthrite ankylosante.

En effet, les caractères cliniques concernant l'âge et le sexe ne concordent pas du tout. De plus on n'a jamais signalé d'atteintes des articulations sacro-illiaques, ni d'enraidissements du rachis.

2.- OLIGO ARTHRITE INFECTIEUSE :

Etant donné le passé infectieux de ces malades il serait logique de penser à une localisation articulaire d'un germe, mais cette hypothèse est à abandonner car :

- le liquide synovial ne contient jamais de pus.
- aucun germe n'a jamais été isolé.

- les signes radiologiques sont en général discrets, ce qui ne correspond pas à l'atteinte bactérienne d'une articulation pendant des années.

3.- POLYARTHRITE RHUMATOIDE :

On peut distinguer deux sortes d'éléments quand on étudie une identité de nature entre la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome articulaire des agammaglobulinémies.

- Eléments différentiels : outre l'absence de syndromes inflammatoires biologiques et la négativité des réactions sérologiques, on est frappé par la tendance à l'atteinte mono ou oligo-articulaire, la longueur et la qualité des rémissions, l'apyrexie des poussées, la discrétion radiologique.

  Mais nous avons vu que si les éléments décrits ci-dessus sont fréquents on signale des cas absolument opposés, sauf en ce qui concerne la séro-négativité.

- Elément de similitude : on a isolé

des gammaglobulines dans le liquide synovial de certains malades ainsi que du complément et une activité anti-globulinémique gamma G. Des nodules rhumatismaux absolument identiques à ceux de la polyarthrite rhumatoïde ont été décrits tant cliniquement qu'histologiquement.

Il est logique d'assimiler ces manifestations articulaires des agammaglobulinémies aux atteintes polyarticulaires inflammatoires actuellement groupées sous le terme de "polyarthrite rhumatoïde séro-négative".

Ces dernières, rappelons le, représentent grossièrement 20 à 30 % de l'ensemble des polyarthrites rhumatoïdes et ne sont pas considérées comme fondamentalement différentes des formes séro-positives classiques.

CONCLUSION ET INCIDENCE THERAPEUTIQUE

Pour en revenir à notre observation le taux des immunoglobulines (600 mg/l) permet d'admettre sans réserve le diagnostic d'agammaglobulinémie. On doit toutefois le placer dans les formes "acquises", étant donné que :

- le taux est supérieur à la moyenne des taux retrouvés dans les maladies de Bruton (25 à 190 mg/l).
- on note la présence d'une splénomagalie et d'adénopathies.

En ce qui concerne les manifestations rhumatismales on peut les considérer comme celle d'une polyarthrite agammaglobulinémique étant donné l'évolution étalée sur 7 ans, par poussées successives avec raideur et fluxion des poignets, des genoux et des hanches.

Le traitement effectué sera substitutif par

emploi de gammaglobulines :

- voie intramusculaire : c'est la voie d'apport traditionnelle.

  On injectera 1 ml à 16 % (soit 160 mg/cm3) par kg de poids toutes les trois semaines. On pourra réduire les doses dans un traitement préventif à 0,3 à 0,4 ml/kg de poids/mois.

- voie intraveineuse :

  Les techniques de fractionnement du plasma ont permis d'obtenir une solution de gammaglobuline injectable par voie veineuse, parfaitement tolérée.

  Les inconvénients sont une possibilité de choc, qui est réversible par corticoïdes intraveineux. Pour limiter cet inconvénient on utilisera une première perfusion de 2,5 g qu'on augmentera ensuite jusqu'à des doses de 7,5 g.

  Cette gammaglobuline injectable est un progrès réalisé du fait de l'absence de dégradation de la molécule avec une demi-vie normale, une

forte concentration en anticorps.

Nous avons considéré les résultats obtenus par les auteurs sur le plan biologique et sur le plan clinique. Il faut noter qu'il n'y a pas un parallélisme parfait.

a)- Résultats biologiques :

La surveillance par électrophorèse des sérums de ces malades permet de vérifier la teneur en gammaglobulines.

On trouve des chiffres qui restent bas entre 4 % et 10 %. D'une façon générale, il y a une disparition presque complète des gammaglobulines sanguines dans un délai de trois semaines en moyenne.

Des gammaglobulines par voie intraveineuse semblent donner des résultats supérieurs. Dans le cas étudié par Blatrix, on note après l'administration de 20 g de gammaglobulines une normalisation des immunoglobulines G.

Vingt jours après la dernière perfusion, le taux des gammaglobulines reste très satisfaisant.

On manque encore du recul nécessaire pour savoir si l'administration des gammaglobulines intraveineuses pourrait provoquer la formation d'anticorps spécifiques.

b)- Résultats clinique :

On obtient de bons résultats sur le syndrome infectieux, les poussées deviennent moins fréquentes et moins intenses ; mais le traitement antibiotique reste nécessaire à chaque poussée.

Il y aura une diminution du retard staturo-pondéral observé au cours de la maladie de Bruton.

On a noté que les enfants présentant une maladie de Bruton et qui recevaient des gammaglobulines ne développent pas de manifestations articulaires.

Dans tous les syndromes articulaires au cours de la maladie de Bruton, les gammaglobulines ont apporté, souvent une disparition totale des poussées, et pour le moins une nette amélioration. (Chaptal un cas sans résultat).

Dans les formes acquises les résultats sont également positifs, il y a une diminution des algies et de la fluxion avec un écartement très important des poussées. On note quelques résultats nuls.

Il est toutefois difficile de donner les pourcentages exacts, car certains malades n'ont été soumis à cette thérapeutique substitutive que de façon discontinue.

Mais le traitement peut être considéré comme efficace sur le syndrome articulaire dans la majorité des cas.

CHAPITRE III

CONCEPTION PATHOGENIQUE ACTUELLE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

Il semble nécessaire de séparer nettement l'étude étiologique et l'étude pathogénique de la polyarthrite rhumatoïde car nos connaissances concernant ces deux chapitres sont de valeur très inégale.

1.- ETIOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE :

On a étudié le rôle de plusieurs facteurs exogènes pouvant intervenir dans le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde :

- traumatismes
- stress psychiques
- substances médicamenteuses.

Actuellement l'hypothèse infectieuse semble devoir être considérée comme la plus probable. Les recherches en vue de mettre en évidence la pré-

sence d'un virus dans les articulations sont jusqu'à présent restées négatives, mais il faut noter que :

- les facteurs rhumatoïdes peuvent apparaître au cours d'états infectieux (Osler, lèpre, tuberculose).
- l'injection intra-articulaire de germes chez le porc entraîne l'apparition d'une polyarthrite rhumatoïde, qui continuera après disparition des germes.
- des maladies virales humaines peuvent s'accompagner de polyarthrite rhumatoïde.

Le problème de savoir ce qui déclenche la polyarthrite rhumatoïde n'est donc pas résolu. S'agit-il d'une maladie auto-immunitaire sans facteur exogène ? Ou bien est-elle d'une autre nature et, ensuite conditionnée et entretenue par le trouble immunitaire ?

2.- PATHOGENIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE :

Poser le problème de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde consiste à se demander quels sont les mécanismes de production et d'entretien de l'état inflammatoire.

Avant d'envisager l'étude de l'inflammation articulaire chronique il nous a paru intéressant de rappeler ici le mécanisme de l'inflammation articulaire aigüe, telle qu'on peut la voir au cours d'une arthropathie cristalline.

a)- Inflammation articulaire aigüe : la goutte.

L'apparition de microcristaux d'acide urique dans le liquide synovial va, par activation du facteur Hageman, entraîner la mise en jeu du système des kinines.

La libération de kinines a pour conséquence un afflux de leucocytes qui vont phagocyter les cristaux. Les ragocytes ainsi obtenus vont libérer des enzymes et de l'acide lactique, entraînant une diminution du ph qui ne fera que favoriser la précipitation des urates.

b)- Inflammation articulaire chronique :

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde il semble que ce soit la formation de complexes antigènes-anticorps au niveau du liquide synovial qui va entraîner l'apparition de ragocytes et la libération d'enzymes lysosomiales.

L'immunofluorescence a en effet permis de mettre en évidence dans le liquide synovial des fragments de compléments et des IgG.

- D'où viennent ces complexes immuns (schéma n° 4.) ?

- L'agent exogène éventuel après fixation au niveau d'une ou plusieurs articulations, va entraîner la formation d'un complexe immun :

AgX-Ac anti X ± C

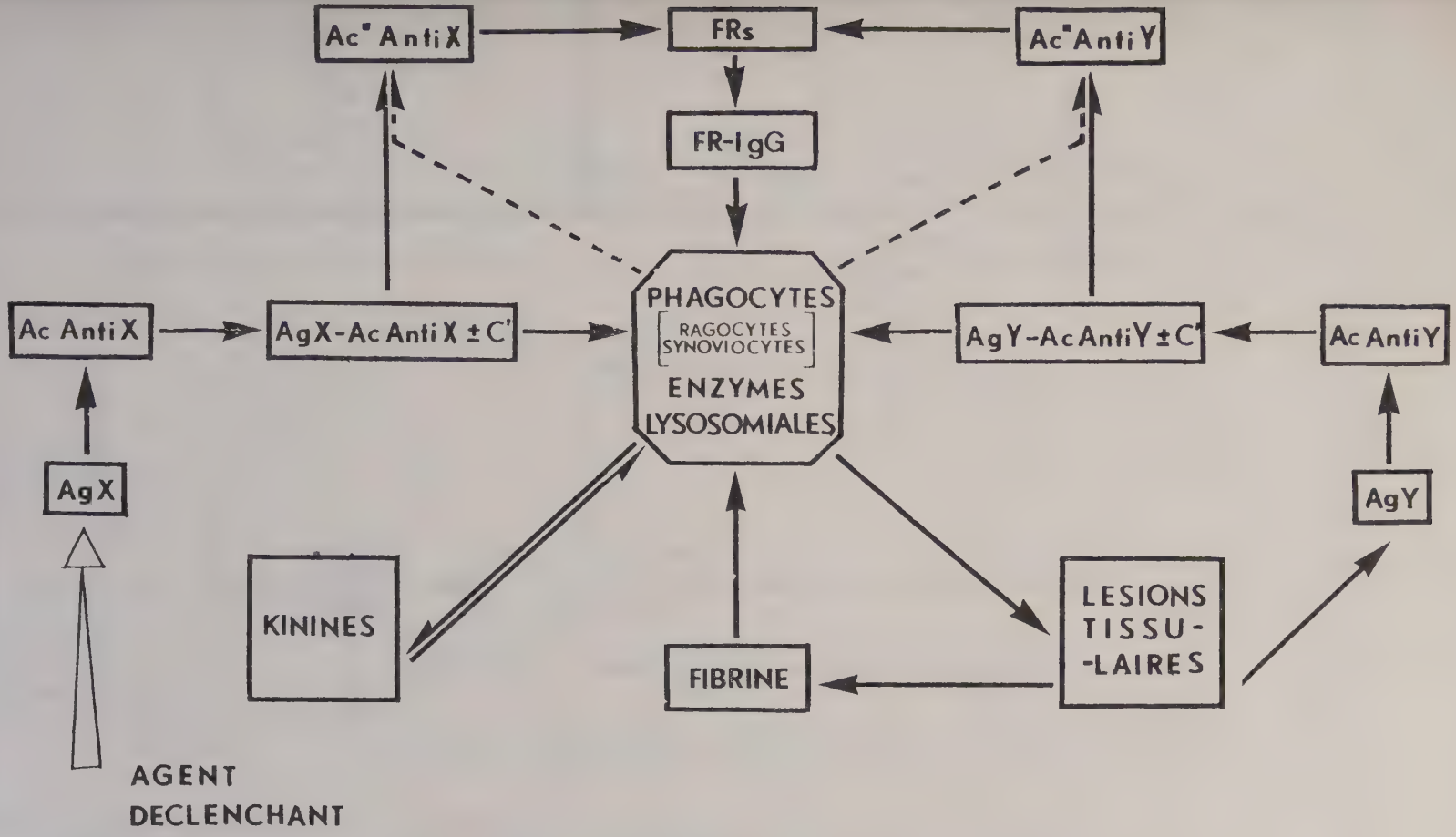
- Le ou les anticorps induits par la présence de l'AgX sont des gammaglobulines appartenant au groupe des IgG.

Au cours de leur réaction avec l'antigène spécifique ou sous l'action de substances lysosomiales, il est possible que ces gammaglobulines subissent une altération susceptible d'induire la formation d'anticorps anti-globulines gamma G.

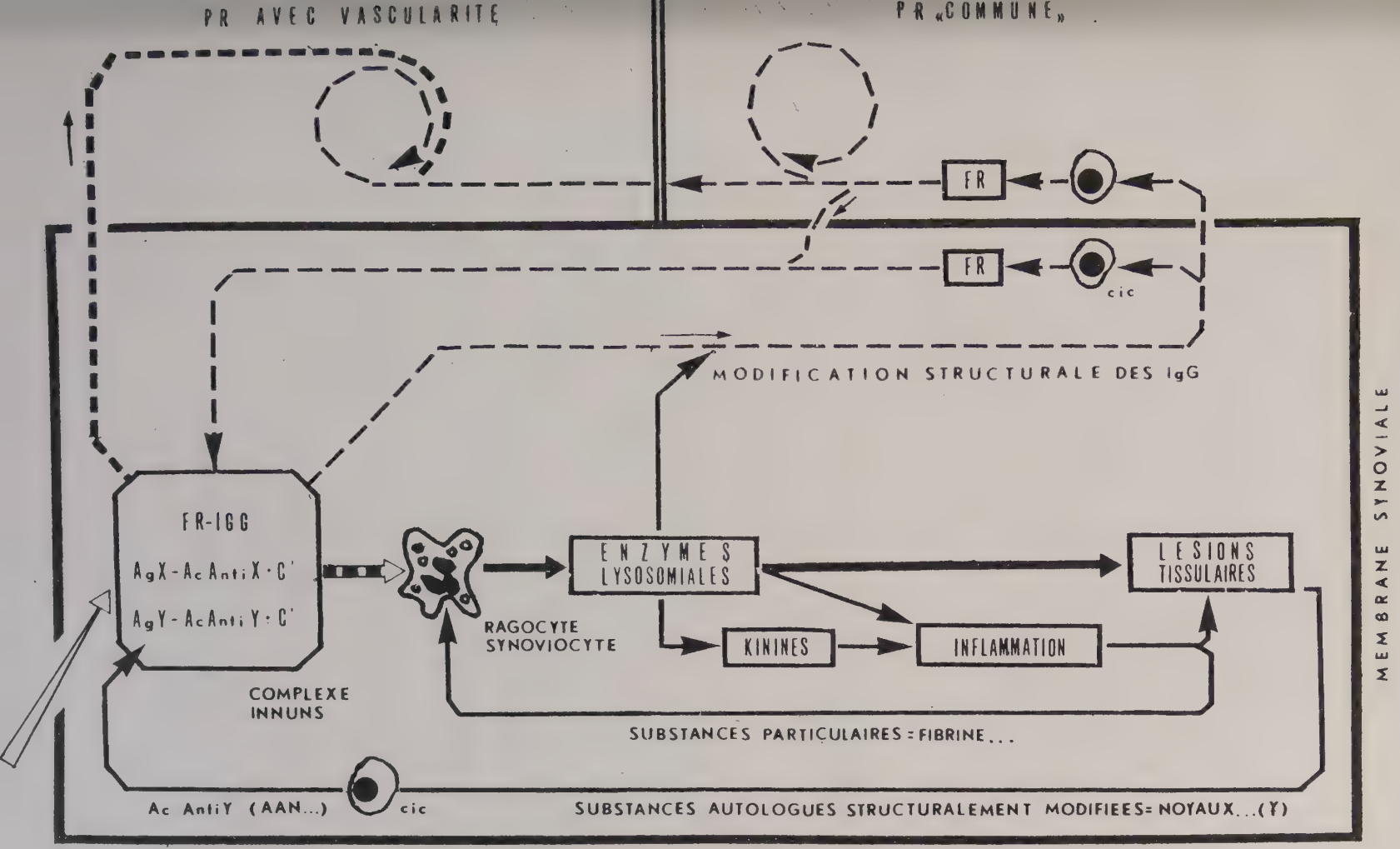
Ce sont ces anticorps qu'on a nommé facteurs rhumatoïdes ou FR, ils appartiennent à la classe des gamma M. On a alors présence dans le liquide synovial d'un nouveau complexe :

FR-IgG

- Il existe un troisième type de complexe antigène anticorps. A la suite des phénomènes


Ac° Anti X
FRs
Ac° Anti Y
FR-IgG
PHAGOCYTES
RAGOCYTES
SYNOVIOCYTES
ENZYMES
LYSOSOMIALES
Ac Anti X
Ag X-Ac Anti X ± C'
Ag Y-Ac Anti Y ± C'
Ac Anti Y
Ag X
Ag Y
KININES
FIBRINE
LESIONS
TISSU-
-LAIRES
AGENT
DECLENCHANT

SCHEMA 4


PR AVEC VASCULARITE
PR «COMMUNE»
FR
FR
cic
MODIFICATION STRUCTURALE DES IgG
FR-IGG
AgX-AcAntiX·C'
AgY-AcAntiY·C'
COMPLEXE
INNUNS
RAGOCYTE
SYNOVIOCYTE
ENZYMES
LYSOSOMIALES
LESIONS
TISSULAIRES
KININES
INFLAMMATION
SUBSTANCES PARTICULAIRES = FIBRINE...
Ac AntiY (AAN...)
cic
SUBSTANCES AUTOLOGUES STRUCTURALEMENT MODIFIEES= NOYAUX...(Y)
MEMBRANE SYNOVIALE

SCHEMA 5

inflammatoires initiaux ou à la suite de la phagocytose des complexes déjà décrits on verra apparaître dans le liquide synovial des débris organiques pouvant se comporter comme des antigènes. Ce sera l'antigène Y qui induira la formation d'anticorps anti Y.

Ces anticorps sont des immunoglobulines susceptibles de devenir anti-géniques et d'induire la formation de facteurs rhumatoïdes :

Ag Y + Ac Anti Y ± C'

- Comment ces complexes immuns s'intègrent-ils dans le cadre d'une maladie auto-immune ? (schéma n°5)

La polyarthrite rhumatoïde peut s'accompagner d'adénopathies et de nodules sous-cutanés, qui traduisent un débordement des phénomènes immunologiques hors du milieu synovial. On a pu isoler au niveau de ces formations du facteur rhumatoïde.

On a également montré des atteintes viscérales multiples : pleuro-pulmonaires, cardiaques, neurologiques.

Ces manifestations paraissent liées à deux faits :

- ces maladies rhumatoïdes sont séro-positives avec des taux de facteurs rhumatoïdes plus élevés que dans les formes communes de

polyarthrites rhumatoïdes.

- elles sont accompagnées de lésions vasculaires artériolaires ainsi que veineuses et capilaires. L'examen anatomopathologique a montré que ces lésions sont dûes à la présence d'infiltrats inflammatoires à prédominance de cellules monoculées. On a considéré les lésions extra-articulaires comme secondaires à la fixation de ces complexes et du complément sur la paroi de petits vaisseaux. Cette fixation peut aboutir à la thrombose, suivie de nécrose et d'infiltration cellulaire.

COMMENT PEUT-ON INTEGRER LA NOTION DE POLYARTHRITE AGAMMAGLOBULINEMIQUE

Cette étude nous a conduit à envisager les facteurs responsables de la polyarthrite rhumatoide.

1. - SIGNIFICATION PATHOLOGIQUE DU FACTEUR RHUMATOIDE

a) Le facteur rhumatoïde est-il directement responsable de la maladie ? En effet :

- les études statistiques ont montré qu'il y avait une relation entre le taux de facteurs rhumatoïdes et le potentiel évolutif de la polyarthrite rhumatoïde.

- au cours des maladies rhumatoïdes il y a un titre élevé en facteurs rhumatoïdes.

Actuellement, on a abandonné cette hypothèse sur des données cliniques et expérimentales :

- il existe des polyarthrites rhumatoïdes séro-négatives chez l'enfant et chez l'adulte. On considère toutefois que la plupart sont dues à une imperfection des moyens de détection.

- on a détecté des facteurs rhumatoïdes chez des personnes ne présentant pas de caractères clini-

ques articulaires.

- si on injecte des sérums riches en facteurs rhumatoïdes cela n'induit pas la maladie.

- les polyarthrites agammaglobulinémiques viennent également infirmer cette hypothèse. On pourrait toutefois objecter que ces malades, nous l'avons vu, possèdent des facteurs rhumatoïdes dans leur liquide synovial, et évoquer une hypersensibilité de leur part.

b) Le facteur rhumatoïde serait-il un témoin immunologique non nécessaire, dont les variations seraient parallèles au tableau clinique mais ne seraient pas liées à ce dernier par des relations de cause à effet.

Les deux traduiraient un trouble fondamental affectant vraisemblablement l'immunité cellulaire.

c) Le facteur rhumatoïde assume-t-il un rôle de protection ?

En envisageant ainsi le rôle du facteur rhumatoïde, on comprend la fréquence particulière des "polyarthrites" rhumatoïdes au cours des agammaglobulinémies.

Mais si le facteur rhumatoïde est uniquement protecteur on ne comprend pas pourquoi les "maladies" rhumatoïdes sont très peu fréquentes au cours des agammaglobulinémies.

On pourrait alors émettre l'hypothèse que le facteur rhumatoïde aurait un rôle protecteur en limitant

les phénomènes pathologiques au niveau de l'articulation. Lorsqu'il y a expansion des phénomènes hors du milieu articulaire, il aurait un rôle nocif par dépôt au niveau des vaisseaux, ce que les faibles quantités retrouvées au cours des agammaglobulinémies n'autorisent pas.

La signification pathologique du facteur rhumatoïde est donc loin d'être univoque puisqu'il est possible :

- de le considérer comme un produit secondaire
- de lui attribuer un rôle dans la génèse de la maladie
- de voir en lui un élément bénéfique

2. - ROLE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

Un certain nombre de constatations pathologiques suggèrent que l'immunité cellulaire joue un rôle direct :

- il y a présence d'une hyperplasie lymphoïde considérable au niveau de la synoviale et des nodules rhumatoïdes.

- des expériences effectuées in vitro ont montré que les lymphoïdes de synoviale rhumatoïde se montraient plus agressifs que les lymphoïdes des sujets normaux.

- il existe très fréquemment un délai entre le début des signes cliniques et la positivité des signes sérologiques; ce qui évoque une réaction de type hypersensibilité retardée.

- il y a de fréquentes rémissions au cours de la grossesse et de l'ictère, états qui s'accompagnent d'une baisse de l'immunité cellulaire.

- dans les agammaglobulinémies on peut admettre qu'il y a un déficit presque total de l'immunité humorale, par contre nous avons vu que l'immunité tissulaire est intacte ou du moins peu affectée (rejet des homogreffes, réaction à la tuberculine, à la candidine). Or nous avons vu qu'il y a une prolifération lymphoïde au niveau de la synoviale et des nodules cutanés.

C'est précisément à notre sens dans l'accent qu'elles mettent sur cette immunité cellulaire que l'étude des polyarthrites de l'agammaglobulinémie présente son intérêt.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AMIGUES Henri
la polyarthrite rhumatoïde. Acquisitions récentes. Thèse Médecine 1970. Toulouse.

2 - BARNETT, WILKELSTEIN, WEINBERGER
Agammaglobulinémia with polyarthritis and subcutanéous nodules.
Amer j Med 1970, 48, p. 40 - 47.

3 - BINET Jacques Louis
Plasmocyte normal et pathologique.
Rev Prat T XVIII, n° 11 p. 1657 - 1662.

4 - BLATRIX, BOSQUET, AUDRAN, STEINBOCH
Préparation spéciale de gammaglobulines injectables par voie intraveineuse.
Press Med Janv. 69, 77, n° 5, p. 159-161.

5 - BLOCH Michel
Polyarthrite et agammaglobulinémies.
Europa Med - 2ème trimestre 64, 3, n° 2, p. 86-87.

6 - BRUNELLE, DELPECH
Méthodes d' études des proteines seriques.
G M F = T 76, n° 4, p. 653-662.

7 - CABANEL et col.
Polyarthrite de l'adulte, révélatrice d'une agammaglobulinémie.
Semaine des hôpitaux, Nov. 69, 45, n° 48,
p. 3034-3039.

8 - CARENCES en IMMUNOGLOBULINES
Rev Prat, 7.12.68 - T XVIII, n° 31 bis.

9 - CHAPTAL et col.
Agamma globulinémie avec polyarthrite chronique évolutive.
Arch Franc Ped 1964, 21, p. 809-818.

10- COLLINS, ELLIS
Agammaglobulinémia, Malabsorption and rheumatoïd like arthritis.
Amer J Med 1965, 39, p. 476-482.

11 - CREYSSEL
Structure des gammaglobulines.
Rev Med Dijon. T 1, n° 1, avril 66, p. 885-840.

12 - CREYSSEL
Structure et métabolisme des gammaglobulines.
Med inf. n° 7, 1967, p. 527-549.

13 - DELPECH, BUFFE, BURTIN
Les immunoglobulines humaines.
GMF, T76, n°4, p. 639-648.

14 - FREYCON
Déficit en immunoglobulines et leur traitement.
Cahier Méd. Lyon T42, n° 12, p. 871-887.

15 - FUDENBERG, GERMAN, KUNKEL
The occurence of rheumatoïd factor and other abnormalities in families of patient with agammaglobilinémia.
Arth and rheum, Vol 5, n° 6, 1962, p. 565-588

16 - GADJOS A.
Biochimie des immunoglobulines.
Press Med 77, n° 4, Janv. 69, p. 137-140.

17 - GERMAIN, CREYSSEL
Métabolisme des immunoglobulines.
Cahier Med. Lyon T.42, n° 12, Av. 66, p. 859-868.

18 - MANUEL, RICHARD
Moyens d'étude des immunoglobulines.
Cahier Méd Lyon, T.42, n° 12, p. 843-857.

19 - MARTIN J. P.
Etat des connaissances actuelles sur la molécule gamma M
Ann de Biol. cli. n° 10-12, 69, p. 587-610.

20 - MAWAS, BURTIN
Les immunoglobulines humaines.
Rev. Prat. T.18, n° 11, p. 1647-1655.

21 - MESHAKA et SELIGMANN
Les agammaglobulinémies
CM, 18-V - 68, 90, 20.

22 - MIKOL C, RENOUX
Deux nouvelles classes d'immunoglobulines.
Press Méd. 75, n° 32, Juin 67, p. 1649.

23 - MIKOL, PAUPE, RENOUX
Les gammaglobulines.
Brochure éditée par les laboratoires Diamant.

24 - MINETTO, RICCI, LAVEZARRO, QUAGLIA
Pneumopathie chronique par déficit immunitaire.
Press Méd, Janv. 68, 76, n° 3, p. 111-114.

25 - MOULINIER, SERVANTIE, MESNIER
Connaissances actuelles sur les gammaglobulines.
J. Méd. Bord. n° 10, Oct. 66, p. 1539-1546.

26 - NEZELOFF
Classification des maladies immunodéficitaires.
Arch. Franc. Ped 1968, 25, p. 781-825.

27 - ROCHICCIOLI, BOYER, REGNIER
Maladie de Burton : A propos d'une observation.
Rev Med. Toulouse, 1969, V, p. 603-606.

28 - ROPARTZ
Système Héréditaire des gammaglobulines humaines.
Ann Biol. clin. 1964, 22, 5 - 6, p. 445-473.

29 - ROSENBERG, FRANCOIS, MONNET, MANNEL
Les agammaglobulinémies.
Méd. Inf. n° 7, 1967, p. 559-564.

30 - ROSENBERG, FRANCOIS
Thérapeutique des carences en immunoglobulines.
Med. Inf. n° 7, 1967, p. 575-579.

31 - ROTSTEIN, GOOD
Significance of the simultaneous, occurence of connective tissue disease, and agammaglobulinemia
Ann Rheum Dei (1962) 21, p. 202.

32 - SOREL, DALOUS, ROCHICCIOLI, GHISOLFI
Utilisation des gammaglobulines à 16,5 % en pédiatrie dans le traitement des infections récidivantes et des carences immunitaires.
Rev. Med. Toulouse n° 9,IV, Nov. 68, p. 1081-1090.

33 - THIBAULT
Les carences immunitaires en pneumologie.
Press. Med, Déc. 69, 77, n° 54, p. 2031-2032.

34 - VERGER, MESNIER, MINGASSON, ROUGEOT, PALASSET
Agammaglobulinémie congénitale chez un garçon de huit ans, poussées rhumatismales, poly-articulaire récidivantes.
Arch. Franc. Péd, XXII, 10, 1965, p. 1254-1255.

35 - VERGER & COLL
Agammaglobulinémie chez deux frères de quatre ans et dix huit mois, grande hypotrophie statu-ropondérale et splénomégalie chez l'aîné.
Arch. Franc. Ped, XXII, 10, 1965, p. 1255.

36 - VERGER & COLL
Agammaglobulinémie congénitale chez deux frères de six et quatre ans, poussées rhumatismales, récidivantes chez l'aîné.
Arch. Franc, Ped, XXII, 10, 1961, p. 1256.

37 - VERGER & COLL
Cinq cas d'agammaglobulinémie congénitale chez l'enfant
Jour. Méd. Bordeaux, n° 11, Nov. 65, p. 1829-1840.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Toulouse, le 26 janvier 1971

Le Président du Conseil de

l'Université Paul-Sabatier

L. LARENG